

DialogWeb

Guided Search new search favorites settings order cost logoff help

Targeted Search Records for: Patents save as alert save strategy only

Output: Full Record Output as: Browser display/send

Modify select back to search back to picklist

all none Records 1 of 1 In full Format

1. 1/19/1 (Item 1 from file: 351) DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001584571
 WPI Acc No: 1976-18965X/197611
 Oral medicament preparations of delayed release type -
 produced by granulating active components and binding agents in a
 cogwheel granulator
 Patent Assignee: HEUMANN CO L (HEUM)
 Number of Countries: 001 Number of Patents: 002
 Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicant No	Kind	Date	Week
DE 2439538	A	19760304			197611	B
DE 2439538	B	19791031			197945	

 Priority Applications (No Type Date): DE 2439538 A 19740817
 Abstract (Basic): DE 2439538 A

Prepn. of medicaments for oral administration with delayed release, by mixing active components and fats or waxes which can be melted down, in a granulating machine esp. a cog-wheel granulating machine where they are compressed to granulates. The process provides a retard granulate which need not be further melted cooled and milled. Specif. the binding agents used have a melting range of 55-90 degrees C and are milled to a particle size of <125 mu. The active components are milled to a particle size of 20-100 mu. The prefd. process uses 10-30% active component, 50-90% binding agent and 0-40% fillers. The fine powders are mixed and put through a cog-wheel granulating machine which may have hollow perforated cylinders or cylinders with perforated plates inserted. By pressing the mixt. through the perforations, the active component is embedded in the binders.

Title Terms: ORAL; MEDICAMENT; PREPARATION; DELAY; RELEASE; TYPE; PRODUCE; GRANULE; ACTIVE; COMPONENT; BIND; AGENT; COG; GRANULE

Derwent Class: B07

International Patent Class (Additional): A61K-009/26

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B01B; B04-B01C; B12-M10; B12-M11

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V772 V780 N100 M431 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038
 R043 R051 R052 M423 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

02 H1 M123 M132 M282 M210 M231 M232 M270 M312 M313 M314 M332 M331 M321
 M280 M342 M343 M380 M370 M391 A940 C730 C100 C803 C806 C807 C805
 C804 C801 A119 C017 D210 F431 G100 M531 H181 H401 H481 J211 H602
 M640 M650 N100 M431 M510 M511 M520 M521 M530 M540 M740 M750 M782
 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R051 R052 M411 M412 M413 M414
 M902

03 J2 M282 M283 M225 M231 M260 M281 M313 M314 M332 M321 M343 M380 M391

H401 H481 H482 H483 H484 J271 J272 J273 M620 N100 M431 M510 M520
M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R051
R052 M416 M902

Chemical Fragment Codes (M6) :

04 R032 R052 R280 R308 R303 R523 R112 R001 R002 M902

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

©1997-2003 Dialog, a Thomson business - Version 2.3

(5)

Int. Cl. 2:

A 61 K 9-26

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 24 39 538 A1

(11)

Offenlegungsschrift 24 39 538

(21)

Aktenzeichen: P 24 39 538.8

(22)

Anmeldetag: 17. 8. 74

(43)

Offenlegungstag: 4. 3. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

(54)

Bezeichnung: Verfahren zur Retardierung von Arzneimitteln

(71)

Anmelder: Ludwig Heumann & Co GmbH, 8500 Nürnberg

(72)

Erfünder: Schmidt, Peter, Dr., 8501 Behringersdorf; Prochazka, Josef,
8500 Nürnberg

DT 24 39 538 A1

Dr. Max Schneider
Dr. Alfred Eitel
Ernst Czowalla
Patentanwälte Peter Matschkur

Dipl.-Ing.
Dipl.-Ing.
Dipl.-Ldw.
Dipl.-Phys.

85 Nürnberg 6, den 16. August 1974

Königstraße 1 (Museumsbrücke)
Fernsprech-Sammel-Nr. 203931

 Parkhaus Katharinenhof
Parkhaus Adlerstraße

diess.Nr. 26 457/cz-sc

2439538

Ludwig Heumann & Co GmbH, 8500 Nürnberg, Heideloffstr. 18 - 28

"Verfahren zur Retardierung von Arzneimitteln"

Die Erfindung richtet sich auf ein Verfahren zur Retardierung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln durch Einbetten der Wirkstoffe in aufschmelzbare Fette oder Wachse als Bindemittel enthaltende Hilfsstoffe.

Die Retardwirkung kann beispielsweise durch ein Umhüllungsverfahren bewirkt werden, bei welchem ein Granulat oder eine bereits geformte Tablette mit einer Hüllschicht überzogen wird, durch die der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum hindurch diffundiert. Nach einem anderen Verfahren wird der Wirkstoff in eine inerte Plastikmatrix eingebettet oder über Ionen austauscher gebunden. Durch Quellung in dem Körpersäft bildet sich ein schwammartiger Körper, der den Wirkstoff nach und nach frei gibt. Demgegenüber bedient sich die Erfindung des Einbettungsverfahrens,

609810/0750

Deutsche Bank A. G. Nürnberg Nr. 03/30 888, BLZ 760 700 12 - Hypobank Nürnberg Nr. 158/274 500, BLZ 760 202 14
Postcheck-Konto: Amt Nürnberg Nr. 383 05-655 - Drahtanschrift: Norispatent

das von pulverförmigen oder gelösten flüssigen Wirkstoffen ausgeht und diese in Mischungen von Fetten oder Wachsen von pharmakologischer Verträglichkeit einschließt. Solche Bindemittel sind z.B. Bienenwachs, Carnaubawachs, hydrierte Fette, d.h. gehärtete vorzugsweise pflanzliche Fette, Montanwachse, Hartparaffine, synthetische Wachse, Butylstearat, Stearinsäure, Saccharosemonostearat oder Saccharosedistearat sowie Triglyceride höherer Fettsäuren oder Mischungen hiervon.

Bei den bekannten Einbettungsverfahren wird der Wirkstoff in der Schmelze der Bindemittel gelöst oder suspendiert und die Schmelze anschließend sprühgetrocknet. Man kann sie auch erstarren lassen und die gesamte Masse zu einem Granulat bestimmter Partikelgröße vermahlen. Andere Verfahren bedienen sich der Wirbelschichtgranulierung unter Zusatz schmelzender Bindemittel (DT-OS 2 127 683). Bei diesen Verfahren fällt ein feines Mikrogranulat an, das meist noch zu Tabletten verpresst werden muß oder weniger in Kapseln abgefüllt wird. Das Einschmelzen der Wirkstoffe in die Bindemittel, gegebenenfalls unter Zusatz von Füllstoffen, unter nachfolgendem Zermahlen ist verfahrenstechnisch aufwendig und zeitraubend, vornehmlich wegen der Notwendigkeit zum Erhitzen und nachfolgenden Abkühlen des Bindemittels. Dieser mehr verfahrenstechnischen Schwierigkeiten zu beheben und dennoch die Vorteile des Einbettungsverfahrens beizubehalten und ein Retardgranulat zu schaffen, das den gestellten hohen Anforderungen entspricht, ist die mit der Erfindung verfolgte Aufgabe. Gelöst wird sie in einer vorteilhafter Weise dadurch,

daß die pulverförmigen Wirkstoffe und Hilfsstoffe gemischt und auf einer Granulatformmaschine, vornehmlich einer Zahnradgranulatform-maschine zu Granulaten verpresst werden.

Es hat sich als völlig überraschend herausgestellt, daß die Verwendung dieser Technik, die ursprünglich anderen Aufgaben dient, die Probleme des Einbettens von Wirkstoffen in Hilfsstoffe mit dem Ziel der Retardierung in hervorragender Weise löst. Beim Durchgang durch die Formmaschine wird das Bindemittel mehr oder weniger weit angeschmolzen und hüllt den pulverförmig vorliegenden Wirkstoff ein. Der Schmelzvorgang ist nach dem Austritt des fertig geformten Granulats aus der Maschine praktisch beendet. Damit entfällt jegliches vorherige Aufschmelzen und nachträgliche Erstarren lassen einer Schmelze und schließlich das Vermahlen der erstarrten Mischung.

Die besonderen Vorteile der Zahnradgranulatformmaschine liegen vor allem/dem günstigen Guteinzug und der für die Granulatformung besonders vorteilhaften Zwangsförderung des verdichteten Gemisches durch die Düsenbohrungen. Dabei bildet sich das gewünschte Granulat unter gleichzeitiger Umhüllung der Wirkstoffe durch die Bindemittel.

Es liegt im Rahmen der Erfindung, die Bindemittel in einer Korngröße von < 125 µ und die Wirkstoffe in einer solchen von 20 bis 100 µ für das Verfahren einzusetzen. Diesen Gesichtspunkten kommt vor allem in Hinblick auf eine gleichmäßige Wirkstoff-

konzentration und Korngröße des Garnulats besondere Bedeutung zu. Es hat sich gezeigt, daß größere Wirkstoffteilchen eine raschere Freigabe ermöglichen als kleinere.

In weiterer Ausgestaltung der Erfindung weisen die Bindemittel, die für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, einen Schmelzbereich von etwa 55 - 90°C auf. Bindemittel dieser Art haben sich als besonders wirksam im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens erwiesen. Die mit diesen Bindemitteln hergestellten Retardgranulate zeichnen sich durch eine ausreichende Retardwirkung aus.

Schließlich liegt es im Rahmen der Erfindung, ein Gemisch folgender Gewichtsanteile zu verwenden:

Wirkstoff	10 - 30%
Bindemittel	50 - 90%
Füllstoffe	0 - 40%

Bei der erfindungsgemäßen Anwendung einer Zahnradgranulatformmaschine zum Herstellen von Retardgranulaten lassen sich sowohl Hohlwalzen mit zylindrischen Bohrungen, als auch Walzen mit eingesetzten durchbohrten Plättchen verwenden. Diese letzteren haben den Vorzug, daß sie bei kleinen Granulatkörnungen, wie sie für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt werden, eine höhere Leistung je Zeiteinheit erlauben. Allerdings läßt sich dabei die Granulatlänge nicht beliebig variieren, und das austretende Zylin-

dergranulat muß anschließend mit einer Zahnscheibenmühle od.dgl. wieder zuerkleinert werden. Mit durchbohrten Granulierwalzen läßt sich hingegen die Granulatlänge weitgehend beeinflussen. Hierzu ist eine exakte Abstimmung der Walzendrehzahl mit der Drehzahl der Zuführungsschnecke zweckmäßig. Das Ziel des erfindungsgemäßen Verfahrens geht dahin, nach der Granulatformung eine weitere Zerkleinerung entbehrlich zu machen.

In den folgenden Beispielen wird das erfindungsgemäße Verfahren im einzelnen erläutert:

Beispiel 1

Kaliumchlorid	10,0 g
Glycerinmono-di-tri-palmitostearat (Korngröße < 125 µ)	<u>90,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:

Die Mindestansatzgröße beträgt 1,5 kg Mischung.

Die Bestandteile (Wirkstoff und Bindemittel ohne Füllstoff) werden in einem Intensivpulvermischer sorgfältig gemischt. Die Mischung wird auf einer Zahnradgranulatformmaschine mit Lochplättcheneinsatz mit einem Bohrungsdurchmesser von 1 mm zu einem Stranggranulat verpresst. Das Stranggranulat wird anschließend auf einer Condux-Zahnscheibenmühle vermahlen.

Die Bestimmung der Freigab erfolgte nach dem Half-Chang -Verfahren.

2439538

- 6 -

Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren:

Zeit (Std.)	1	2	3	4	5	6
$\Sigma\%$ KCl	38,5	53,2	63,5	70,5	76,2	82,7

Beispiel 2

Kaliumchlorid	10,0 g
Talkum (Füllstoff)	39,0 g
Farblack	1,0 g
Glycerinmono-di-tri-palmitostearat (Korngröße < 125 μ)	<u>50,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:

Die Herstellung erfolgte wie im Beispiel 1.

Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren:

Zeit (Std.)	1	2	3	4	5	6
$\Sigma\%$ KCl	51,4	64,7	72,9	77,8	81,8	85,1

Beispiel 3

Kaliumchlorid	10,0 g
Talkum	39,0 g
Farblack	1,0 g
Esterwachs auf Montanwachsbasis (Korngröße < 125 μ)	<u>50,0 g</u>
	100,0 g

609810/0750

- 7 -

Herstellung:

Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1.

Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren:

Zeit (Std.)	1	2	3
$\Sigma\%$ KCI	24,6	31,9	37,7

Beispiel 4

D-Norpseudoephedrin · HCl	10,0 g
Farblack	1,0 g
Esterwachs auf Montanwachsbasis (Korngröße < 125 μ)	<u>89,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:

Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1.

Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren der Kornfraktionen

0,4 - 1,0 mm und 0,8 - 1,0 mm:

Zeit (Std)	1	2	3	4	5	6	7	8
------------	---	---	---	---	---	---	---	---

 $\Sigma\%$ Wirkstoff

Fraktion 0,8 - 1,0 mm	43,3	59,6	63,3	69,9	73,3	79,6	82,8	-----
-----------------------	------	------	------	------	------	------	------	-------

 $\Sigma\%$ Wirkstoff

Fraktion 0,8 - 1,0 mm	31,0	39,3	49,1	56,8	63,2	70,1	74,9	78,1
-----------------------	------	------	------	------	------	------	------	------

Beispiel 5

- 8 -

D-Norpseudoephedrin · HCl	10,0 g
Farblack	1,0 g
Stearinsäure, gepulvert	<u>89,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:**Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1.****Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren:**

Zeit (Std.)	1	2	3	4	5	6	7
Σ% Wirkstoff	37,3	43,7	53,5	74,4	84,3	93,1	96,8

Beispiel 6

Chlorpheniraminmaleat	10,0 g
Mikrofeine Zellulose	10,0 g
Talkum	29,0 g
Farblack	1,0 g
Glycerintristearat	<u>50,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:**Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1.****Freigaberaten nach dem Half-Change-Verfahren:**

Zeit (Std.)	1	2	3
Σ% Wirkstoff	44,4	53,1	61,3

2439538

- 9 -

Beispiel 7

Propantheline-Bromide	20,0 g
Talkum	19,0 g
Farblack	1,0 g
Esterwachs auf Montanwachsbasis (Korngröße < 125 μ)	<u>60,0 g</u>
	100,0 g

Herstellung:

Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 1.

Freisetzungsraten nach der Half-Change-Methode:

Zeit (Std.)	1	2	3
$\Sigma\%$ Wirkstoff	48,7	56,9	64,5

609810/0750

Patentansprüche:

- ① Verfahren zur Retardierung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln durch Einbetten der Wirkstoffe in aufschmelzbare Fette oder Wachse als Bindemittel enthaltende Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die pulverförmigen Wirkstoffe und Hilfsstoffe gemischt und auf einer Granulat-formmaschine, vornehmlich einer Zahnradgranulatformmaschine zu Granulaten verpresst werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bindemittel eine Korngröße von $< 125 \mu$ und die Wirkstoffe eine solche von 20 - 100 μ aufweisen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Bindemittel einen Schmelzbereich von etwa 55 - 90°C aufweisen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch ein Gemisch folgender Gewichtsanteile:

Wirkstoff	10 - 30 %
Bindemittel	50 - 90 %
Füllstoffe	0 - 40 %.